Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Direktor: Professor Dr. K e e s e r

# Ueber die pharmakologische Wirkung von Aethylnitrat

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von
OTTO LEMCKE
aus Hamburg

Hamburg 1939

Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

Dissertationsdruck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548128_0264

Äthylnitrat ($C_2H_5ONO_2$) ist eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von angenehmem Geruch. Es wird hergestellt aus Äthylalkohol und Salpetersäure bei Gegenwart von Harnstoff (Harnstoff zerstört das sonst entstehende Äthylnitrit). Der Siedepunkt liegt bei 87°, der Schmelzpunkt bei −112°, die Dichte beträgt 1,1, die Reaktion ist schwach sauer, die Löslichkeit in Wasser gering (bei 15° etwa 0,5 g auf 100 ccm Wasser)[1]. Technisch und pharmakologisch hat es keine Bedeutung; Vergiftungsmöglichkeiten bestehen im Laboratoriumsbetrieb. Durch Einatmung der schweren (ungefähr dreimal schwerer als Luft) Dämpfe tritt beim Menschen Kopfschmerz, Narkose, Erbrechen und Muskelstarre auf. Schwere Nachwirkungen sind nicht bekannt[2]. Gaben von 0,6 ccm Äthylnitrat per os verursachen beim Menschen nach zwei bis drei Minuten eine Blutdrucksenkung, jedoch nicht so stark wie Nitroglycerin oder Natriumnitrit. Dafür dauert die Äthylnitratwirkung fünf bis sechs Stunden[3].

## Experimenteller Teil

Auf den Blutdruck von Katzen, die sich in Urethannarkose befanden, wirkte Äthylnitrat senkend. Z. B. fiel der Blutdruck nach der intravenösen Injektion von 5 ccm einer 1prozentigen Lösung von Äthylnitrat in physiologischer Kochsalzlösung von 110 mm Hg auf 69 mm Hg. Nach der Injektion von 10 mg Sympatol stieg der Blutdruck auf 160 mm Hg an; bei gleichzeitiger Injektion von 5 mg Sympatol und 5 ccm der einprozentigen Äthylnitratlösung stieg der Blutdruck vorübergehend schwach an, erreichte jedoch sehr bald wieder seinen Ausgangswert. Äthylnitrat wirkte somit antagonistisch auf die Blutdruckwirkung des Sympatol.

Eine etwa gleich starke Senkung des Blutdrucks bewirkten 5 ccm der einprozentigen Äthylnitratlösung, 1,5 mg Pilocarpin bzw. 0,05 mg Acetylcholin, jedoch war die Wirkung von Pilocarpin und Acetylcholin flüchtiger.

Auf den Blutdruck von Kaninchen wirkten die genannten Stoffe gleichartig. Z. B. senkte sich der Blutdruck nach der intravenösen Injektion von 2 ccm der einprozentigen Lösung von Äthylnitrat (20 mg) von 104 mm Hg auf 80 mm, nach 0,001 mg Acetylcholin von 101 mm auf 58 mm. Kombiniert ergaben diese beiden Stoffe einen Abfall des Blutdrucks von 102 mm auf 53 mm. Man kann also nicht von einer Summierung beider Wirkungen sprechen.

2 mg Sympatol ließen den Blutdruck von 87 mm auf 111 mm steigen. Der Blutdruck senkte sich nur langsam wieder auf 89 mm. 20 mg Äthylnitrat und 2 mg Sympatol kombiniert ergaben einen schnell vorübergehenden Anstieg von 89 mm auf 100 mm. Es zeigte sich also auch beim Kaninchen ein Antagonismus zwischen der Wirkung von Äthylnitrat und Sympatol.

Nach der Injektion von 0,1 mg weinsaurem Ergotamin (Gynergen)

änderte sich der Blutdruck nicht. Nach der Injektion von 1 mg Ergotamin fiel der Blutdruck vorübergehend von 82 mm auf 70 mm. Sowohl gleich nach der Ergotamininjektion wie auch 40 Minuten später war keine Änderung in der Wirkung von Äthylnitrat festzustellen.

Auf das von Nerven befreite Muskelpräparat des Blutegels wirkte Äthylnitrat, abhängig von der Konzentration, mehr oder weniger stark erschlaffend, jedoch handelte es sich nicht um eine Lähmung des Muskels, da er sich rhythmisch kontrahierte.

Acetylcholin bewirkte in 4 mg-prozentiger Konzentration eine kräftige Kontraktion des Muskels. Zusatz von Äthylnitrat in 100 mg prozentiger Konzentration hatte eine sofortige kräftige Senkung des Tonus zur Folge.

Ebenso wurde die durch Sympatol in einer Konzentration von 1 : 250 ausgelöste tonische Kontraktion durch Äthylnitrat in der genannten Konzentration aufgehoben, und es trat die reine Wirkung des Äthylnitrats in Gestalt von rhythmischen Kontraktionen des Muskels in Erscheinung. An diesem Präparat wirkten somit Sympatol und Acetylcholin entgegengesetzt wie Äthylnitrat.

Am isolierten Froschherzen verursachte Äthylnitrat in einer Konzentration von 1 : 500 eine vorübergehende Abnahme der Kontraktionshöhe.

Diese Wirkung war bei einer Konzentration von 1 : 250 noch deutlicher; hierbei zeigte sich eine unvollständige diastolische Erschlaffung und eine Verlangsamung der Herztätigkeit im Verhältnis 20 : 15. In einer Verdünnung 1 : 200 bewirkte Äthylnitrat eine Verkleinerung der Systole, eine unvollständige Erschlaffung sowie eine Verringerung der Schlagfrequenz im Verhältnis 20 : 11. Ein vollständiger Stillstand des Herzens erfolgte bei Zusatz von Äthylnitrat in einer Konzentration von 1 : 100. Diese Wirkung war auswaschbar.

Acetylcholin bewirkte in einer Verdünnung von 1 : 100 Millionen eine vorübergehende Abnahme der Kontraktionshöhe, die auswaschbar war; hierbei trat eine vorübergehende Verlangsamung der Ventrikelkontraktionen in Erscheinung.

Am geschädigten Froschherzen bewirkte Sympatol in einer Verdünnung von 1 : 10 000, daß die vorher unregelmäßige Funktion regelmäßig und die Kontraktionshöhe größer wurde.

Sympatol 1 : 20 000 und Äthylnitrat 1 : 250 hatten eine Abnahme der Systole bzw. einen Stillstand in Diastole zur Folge. Nach dem Auswaschen trat systolischer Stillstand ein, anschließend Wiederbeginn der Herztätigkeit mit halber Frequenz, der allmählich in eine normale Funktion des Herzens überging.

Am Kaninchendarm, der nach der Methode von Magnus präpariert wurde, verursachte Äthylnitrat in einer Konzentration von 1 : 1000 regelmäßig einen starken Abfall des Tonus, wobei die peristaltischen Wellen teilweise größer, teilweise kleiner und bisweilen unregelmäßig wurden. Nach dem Auswaschen stellte sich der anfängliche Tonus wieder her, und die peristaltischen Wellen blieben oder wurden meist größer als ursprünglich.

An Darmstücken, die ihre Peristaltik bereits völlig eingestellt hatten, erzeugte Äthylnitrat in der gleichen Konzentration auch einen Abfall des

Tonus und ließ sogar eine schwache Peristaltik wieder erscheinen.

Acetylcholin in einer Konzentration von 1 : 100 000 bis 1 : 200 000 ließ den Tonus schlagartig für längere Zeit ansteigen, wobei die Peristaltik ganz oder fast ganz aufhörte. Nach dem Waschen wurde die Peristaltik deutlicher, und der Tonus fiel wieder ab. Die ursprüngliche Tätigkeit stellte sich jedoch nicht wieder ein.

Gab man Äthylnitrat (1 : 100) und Acetylcholin (1 : 100 000 oder 1 : 200 000) gleichzeitig, so überwog die Wirkung des Acetylcholins. Jedoch war der Anstieg des Tonus nicht so anhaltend. Außerdem blieb die Peristaltik besser erhalten als beim Acetylcholin allein.

Sympatol 1 : 10 000 ließ den Tonus sinken und die Wellen kleiner werden. Nach dem Auswaschen wurde die Peristaltik wesentlich kräftiger als vorher. Äthylnitrat (1 : 1000) und Sympatol (1 : 10 000) zusammen bewirkten einen plötzlichen Abfall des Tonus mit Verkleinerung der Wellen. Nach dem Waschen stellte sich der ursprüngliche Tonus wieder her, und die Peristaltik wurde wesentlich kräftiger als im Anfang. Es zeigte sich also ein Antagonismus in der Wirkung von Äthylnitrat und Acetylcholin und ein Synergismus in der Wirkung von Äthylnitrat und Sympatol.

Subkutane Injektionen der einprozentigen Äthylnitratlösung erzeugten bei Meerschweinchen in Dosen von 50 mg Äthylnitrat pro 100 g Meerschweinchen leichte Benommenheit und Taumeln nach ungefähr zehn Minuten. Nach ungefähr einer Stunde war völlige Erholung eingetreten. In Dosen von 100 mg Äthylnitrat pro 100 g Tier wurden die Tiere schwer benommen. Sie lagen regungslos oder auch mit Krämpfen auf der Seite. Nach ein bis zwei Stunden erholten sie sich vollständig wieder.

Versuche von Brandt[4] hatten gezeigt, daß Nitroverbindungen die Katalasewirkung der Hefe abschwächen. Diese Giftwirkung ließ sich durch Zusatz von Sympatol, Acetylcholin, Pilocarpin und Glutathion abschwächen oder aufheben. Teilweise zeigte sich nach Zusatz eines dieser Stoffe sogar eine Verstärkung der Katalasewirkung.

An 18 Meerschweinchen und acht Kaninchen ließ sich jedoch keine entgiftende Wirkung dieser vier Stoffe auf die Äthylnitratvergiftung feststellen. Die mit Pilocarpin behandelten Tiere waren sogar besonders empfindlich gegen Äthylnitrat. Das Äthylnitrat wurde bei diesen Versuchen in Dosen von 60 bis 100 mg pro 100 g Tier subkutan injiziert. Von Pilocarpin und Sympatol wurden 1 bis 2 mg und vom Acetylcholin 0,015 bis 0,030 mg pro 100 g Tier verabfolgt.

Das Blut der mit Äthylnitrat vergifteten Kaninchen wurde weiter auf die Wirksamkeit seiner Katalase untersucht. Hierbei zeigten perorale Gaben von 1 oder 2 ccm Äthylnitrat in Wasser oder Gummischleim keinen deutlichen Einfluß auf die Aktivität der Katalase. Jedoch war diese deutlich abgeschwächt, wenn den Tieren 3 ccm Äthylnitrat (emulgiert in je 15 ccm 1,8prozentiger Kochsalzlösung und Mucilago Gummi arabici) subkutan injiziert worden waren. Diese Abschwächung der Kataleseaktivität ließ sich nicht durch Glutathion (50 mg pro kg Kaninchen) aufheben.

Sakurai[5] konnte bei Katzen, die mit Nitroverbindungen ver-

giftet worden waren, die Rückbildung des Methämoglobins in Oxyhämoglobin durch Natriumthiosulfat beschleunigen. Er führte diese Wirkung auf den (locker gebundenen) Schwefel zurück. Weiter haben Versuche von Haase[6] gezeigt, daß Thionin und Glutathion die Giftwirkung von α-Dinitrophenol bei Meerschweinchen abgeschwächt. Es lag daher nahe, die Aminosäuren Glutathion und Cystein als Gegenmittel bei Ratten und Mäusen zu versuchen, die mit Äthylnitrat vergiftet waren. Hierbei zeigten 0,5 bis 1,0 mg Glutathion und Cystein pro g Tier keine antagonistische Wirkung bei Äthylnitratvergiftung, und zwar weder bei einmaligen tödlichen Dosen Äthylnitrat (2,2 mg pro g Tier) noch bei wochenlanger täglicher Verabfolgung von 1,6 bis 2,0 mg Äthylnitrat pro g Tier. Auch bei Vergiftung von Meerschweinchen mit m-Nitrophenol (60 mg pro 100 g Meerschweinchen) und Natriumnitrit (10 mg pro 100 g) zeigten 100 bis 150 mg Cystein pro Tier keine entgiftende Wirkung. Desgleichen konnte die von Nagazumi[7] vermutete entgiftende Wirkung von Fruktose (0,25 g pro Tier subkutan) auf Vergiftungen mit Nitroverbindungen bei Vergiftung mit m-Nitrophenol nicht beobachtet werden.

Da vermutet wurde, daß bei der Wirkung des Äthylnitrats neben der Nitrogruppe noch die Äthylgruppe eine starke, das Vergiftungsbild beherrschende, Rolle spielt, wurden weiter Versuche mit Natriumnitrit angestellt, um zunächst einmal ein Bild darüber zu gewinnen, ob Schwefelverbindungen als Gegenmittel gegen reine Methämoglobinvergiftung in Frage kommen. Die Injektion von 9 mg Natriumnitrit pro 100 g Tier erwies sich in der Regel als toxisch; in jedem Fall traten Vergiftungserscheinungen auf, wenn diese Menge der genannten Verbindung täglich injiziert wurde. Wurde dann den Meerschweinchen gleichzeitig 30 mg Thioharnstoff oder 50 mg Thiodiglykol pro 100 g Tier verabfolgt, so zeigte sich keinerlei entgiftende Wirkung. Cystein verstärkte in Dosen von 50 mg pro 100 g Tier deutlich die Vergiftungserscheinungen. Glutathion vermochte bei chronischer Vergiftung die Vergiftungserscheinungen etwas zu mildern. Die beste Wirkung zeigte im letztgenannten Fall die Verabfolgung von 30 mg Thionin pro 100 g Tier, die das Auftreten von Vergiftungserscheinungen verhinderte. Auch bei der Vergiftung durch 100 mg Äthylnitrat pro 100 g Tier konnte die Verabfolgung von Thionin die Schwere der Vergiftung deutlich antagonistisch beeinflussen.

## Zusammenfassung


1. Auf den Blutdruck von Katzen und Kaninchen wirkt Äthylnitrat senkend. Diese Wirkung läßt sich bei gleichzeitiger Sympatolzufuhr verhindern. Die blutdrucksenkende Wirkung von Acetylcholin oder Pilocarpin summiert sich nicht mit der des Äthylnitrat.
2. Auf das von Nerven befreite Muskelpräparat des Blutegels wirkt Äthylnitrat erschlaffend, aber nicht lähmend. Es hebt die durch Sympatol oder Acetylcholin erzeugten Muskelkontraktionen auf.
3. Am isolierten Froschherzen verursacht Äthylnitrat Abnahme der Kontraktionshöhe und Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum vollständigen Stillstand. Geschädigte Herzen können durch Sympatol wieder zu regelmäßiger Tätigkeit gebracht werden.
4. Am isolierten Kaninchendarm verursacht Äthylnitrat einen starken Abfall des Tonus. Es zeigt sich hier ein Antagonismus in der Wirkung von Äthylnitrat und Acetylcholin und ein Synergismus in der Wirkung von Äthylnitrat und Sympatol.
5. Die Giftigkeit des Äthylnitrats läßt sich durch Sympatol, Acetylcholin oder Pilocarpin nicht abschwächen. Im chronischen Versuch milderte Glutathion die Giftigkeit des Äthylnitrats, während Cystein sie verstärkte. Am besten wirkte Thionin antagonistisch.


## Literatur-Verzeichnis


1. *Beilstein, F.:* Handbuch der organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. I, S. 329.
2. *Lewin, L.:* Gifte und Vergiftungen, Lehrbuch der Toxikologie, 4. Aufl., S. 444.
3. *Heffter, A.:* Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. I, S. 858.
4. *Brandt, W.:* Dissertation Hamburg 1938.
5. *Sakurai, K.:* Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1925, Bd. 107, S. 287 und Bd. 109, S. 198—232.
6. *Haase, W.:* Dissertation Hamburg 1938.
7. *Nagazumi, S.:* Experimental study of the influence of methemoglobin poison on a living body. J. of orient. Med. 1938, Bd. 28, Nr. 4, S. 55-58.

## LEBENSLAUF

Am 26. März 1914 wurde ich, Otto Lemcke, als Sohn des Lehrers Otto Lemcke in Hamburg geboren. Von 1920 bis 1924 besuchte ich die Volksschule in Hamburg und anschließend die Oberrealschule in Hamburg-St. Georg, wo ich Ostern 1933 die Reifeprüfung ablegte. Nach einem 4-semestrigen Studium der Medizin an der Hansischen Universität Hamburg ging ich für ein halbes Jahr in den Arbeitsdienst. Im Frühjahr 1936 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Hamburg. Seitdem studierte ich in München, Heidelberg und Hamburg. Am 30. Juni 1939 bestand ich die ärztliche Prüfung in Hamburg.